Zeitschrift für Zellforschung 87, 478—503 (1968)

Histo-cytomorphologie de la glande mammaire de la souris C3H et de trois autres rongeurs*

Josiane Girardie
Institut d'Electro-radiologie, Faculté de Médecine — Strasbourg — France

Reçu le 22è Janvier 1968

* Cet article recouvre en partie le travail d'une thèse de doctorat d'Etat ès sciences naturelles. La thèse sera présentée en 1968 à la Faculté des Sciences de Strasbourg.

Histo-cytomorphology of the Mammary Gland of the C3H Mouse and of three other Rodents

Summary. The mammary glands of 185 C3H mice, ranging from 11 days post partum to old age multiparous animals in the period of involution, were studied by light- and electron-microscopy.

The secretion of milk begins at the 7th day of pregnancy. The precocity of this event is not in agreement with the classical endocrinological concept. During pregnancy the protein material is concentrated in microvesicular bodies and in small Golgi vacuoles.

During lactation the concentration is initiated inside the terminal dilatations of the flattened Golgi sacs and continues in the big Golgi vacuoles.

During the suckling lipid droplets are extruded together with bits of adherent cytoplasm. An explanation of the formation of cellular fragments is given.

The results obtained in the mouse are compared with those of the rat, Guinea pig and rabbit during pregnancy, lactation and regression. The most important cytomorphological difference observed in the mammary glands of the 4 species rests in the intensity of the secretion process during the 2/3 of pregnancy. At this stage, the milk secretion is considerable in the mouse, well under way in the rat and only in its beginnings in the Guinea pig and the rabbit. The lipid synthesis appears in the prelactating mammary gland of the rabbit earlier than the protein synthesis.

The protein granules are neither typical of lactation nor of pregnancy. They have been identified in mammary glandular cells of a few virgin mice and in rats, Guinea pigs and rabbits 3 months after the end of lactation. This fact and the catabolic activity of the mammary epithelium in prepubertal mice, show that the mammary cells are able to perform a few secretory activities also outside periods of intense hormonal stimulation (pregnancy and lactation).

The cytolytic events during post-lactational and post-parturium regression in absence of lactation are compared with the results of other authors.

The resorption of secretory material, which does not appear clearly recognizable in our studies, is discussed.

Introduction

Durant ces dix dernières années, de nombreux travaux d'ultrastructure concernant la glande mammaire ont permis de faire progresser l'histophysiologie de cet organe. Cependant les modalités de certains mécanismes tels que l'extrusion de la gouttelette lipidique, la résorption de la sécrétion, la régression épithéliale ne rallient pas tous les auteurs. En outre l'apparition de la lactogénèse au cours de la gestation n'a pas été déterminée. Ces problèmes débattus et cette imprécision justifient notre étude histologique et cytologique de la glande mammaire effectuée chez la souris impubère, pubère vierge, en gestation, en lactation, en involution et chez la ratte, le cobaye femelle et la lapine en gestation, en lactation et en involution.

UNIV. LIBRE BRUX.

Matériel et méthodes

Les animaux et les techniques histologiques et cytologiques utilisés correspondent à ceux mentionnés dans une publication antérieure (Girardie, 1967b). Seule la série des souris a été complètée et se rapporte à 185 animaux se répartissant comme suit: 9 souriceaux femelles impubères de 11 à 35 jours, 29 souris vierges pubères de 45 jours à 12 mois, 33 souris du 5ème au 20ème jour de gestation dont 19 primipares âgées de 2 mois à 13 mois et 14 non primipares âgées de 6 mois à 2 ans, 40 souris du 1er au 27ème jour de lactation dont 14 non primipares, 74 souris dont 12 non primipares en involution parmi lesquelles 25 après sevrage naturel et 44 après sevrage prématuré et 5 en involution sans lactation. Parmi cette série, 4 souris en lactation ont été observées dans leur comportement (fréquence et durée des tétées) pendant 6 jours puis prélevées respectivement aux 7ème, 11ème et 12ème jours de lactation au cours d'une tétée. Enfin 3 souris vierges de 2 mois 1/2 ont subi 6 injections intramusculaires de benzogynoestryl (laboratoire Roussel) à raison de 50 µg par jour, 3 autres souris de même âge ont été nourries en incorporant chaque jour pendant 1 semaine 350 µg de benzogynoestryl à leur nourriture totale.

Résultats

I. Souris impubère

La glande mammaire de souris C3H impubère ne possède que de rares structures épithéliales de type canalaire (Nandi, 1958) dont la distinction en galactophores primaires, secondaires, tertiaires et bourgeons terminaux n'a pu être faite. Toutes les formations glandulaires observées sur coupes semi-fines sont de moyen diamètre et entourées d'un manchon conjonctif plus ou moins important (fig. 1 A). Elles sont constituées d'un épithélium bi ou pluristratifié délimitant une cavité contenant parfois un matériel basophile mais négatif à la réaction du P.A.S. contrairement à ce qui a été rapporté par Sekhri et al. (1967). La partie apicale des cellules bordant la cavité peut présenter des bourgeonnements.

Le microscope électronique révèle que la plupart de ces cellules possèdent une potentialité sécrétoire analogue à celle décrite par Sekhri et al. (1967) dans les bourgeons terminaux. Les appareils de Golgi sont bien visibles et très riches en microvésicules qui peuvent se grouper sous une enveloppe commune pour former des corps multivésiculaires évoluant en petits corps denses (fig. 2 A). Les inclusions lipidiques généralement de taille moyenne sont assez fréquentes. Quelques vacuoles autophagiques ont été rencontrées (fig. 2 A). Les petites protubérances cytoplasmiques des cellules bordant les cavités observées au microscope photonique, ont été retrouvées au microscope électronique en plus des microvillosités de la membrane apicale; elles correspondent vraisemblablement aux protubérances rondes et larges signalées par Sekhri et al. (1967). Ces bourgeons cytoplasmiques, pratiquement vides d'organites à part quelques ribosomes, semblent se détacher de la cellule par constriction de la membrane apicale. Souvent des petites vésicules peuvent exister entre les points de constriction et doivent en se réunissant participer à la séparation des fragments cytoplasmiques (fig. 2 B). Ceux-ci après leur lyse dans les cavités glandulaires sont probablement à l'origine du matériel finement granulaire rencontré dans les lumières.

A ce stade, peu de différences existent entre les cellules glandulaires et les cellules myoépithéliales réunies les unes aux autres par des desmosomes (fig. 1 B). Le cytoplasme des cellules glandulaires est parcouru de nombreuses fines fibrilles d'aspect en chapelet comme les filaments myoépithéliaux. En outre, les cellules

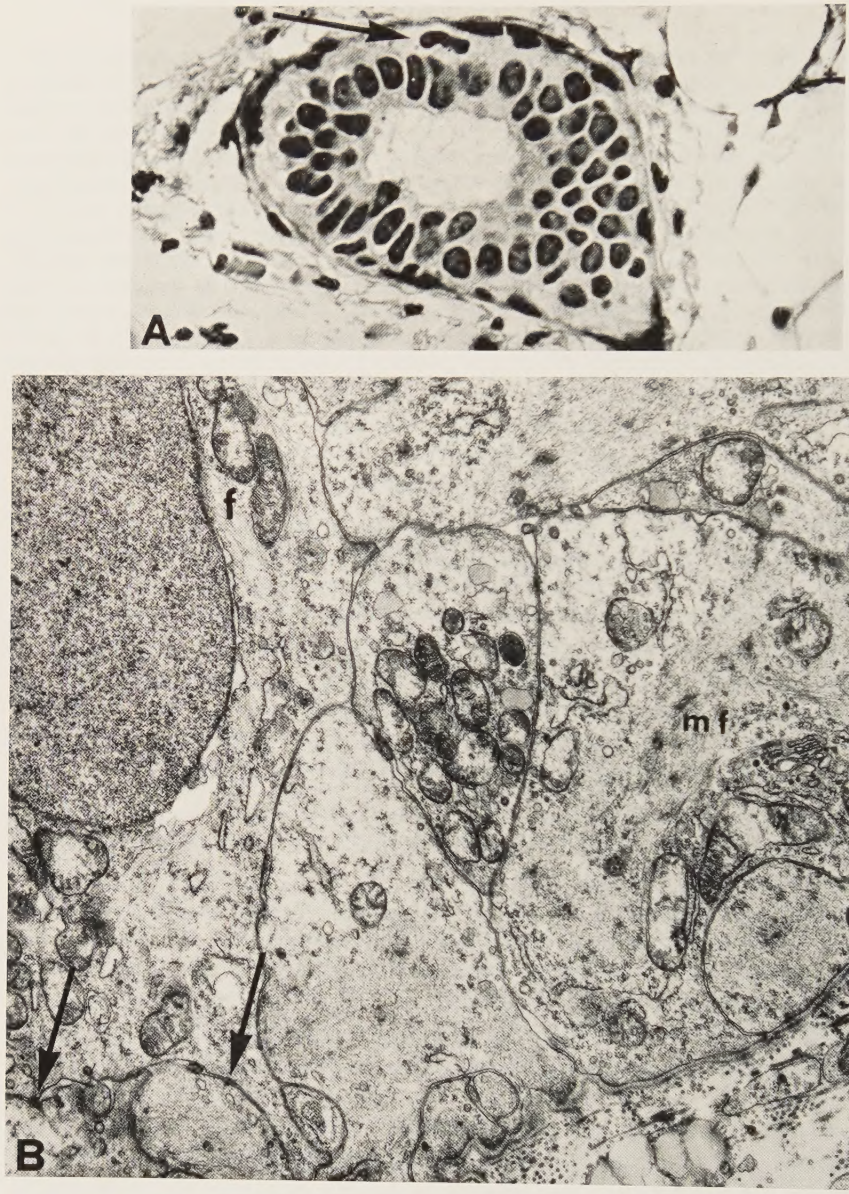

Fig. 1. A. Galactophore de souris impubère âgée de 11 jours. Cellule myoépithéliale périphérique et à noyau allongé parallèlement à la basale (flèche). Coupe semi-fine. Bleu de toluidine. ×600. B. Groupement de cellules myoépithéliales chez une souris impubère âgée de 23 jours. Desmosomes entre une cellule glandulaire et 2 cellules myoépithéliales (flèches). Filaments myoépithéliaux (*m.f.*); filaments intracytoplasmiques de la cellule glandulaire (*f.*). ×12000

myoépithéliales, plus basales et groupées en amas évoquant les paniers de Boll (Lacroix, 1894), possèdent presque autant d'organites que les cellules glandulaires et même quelques corps multivésiculaires et petits corps denses.

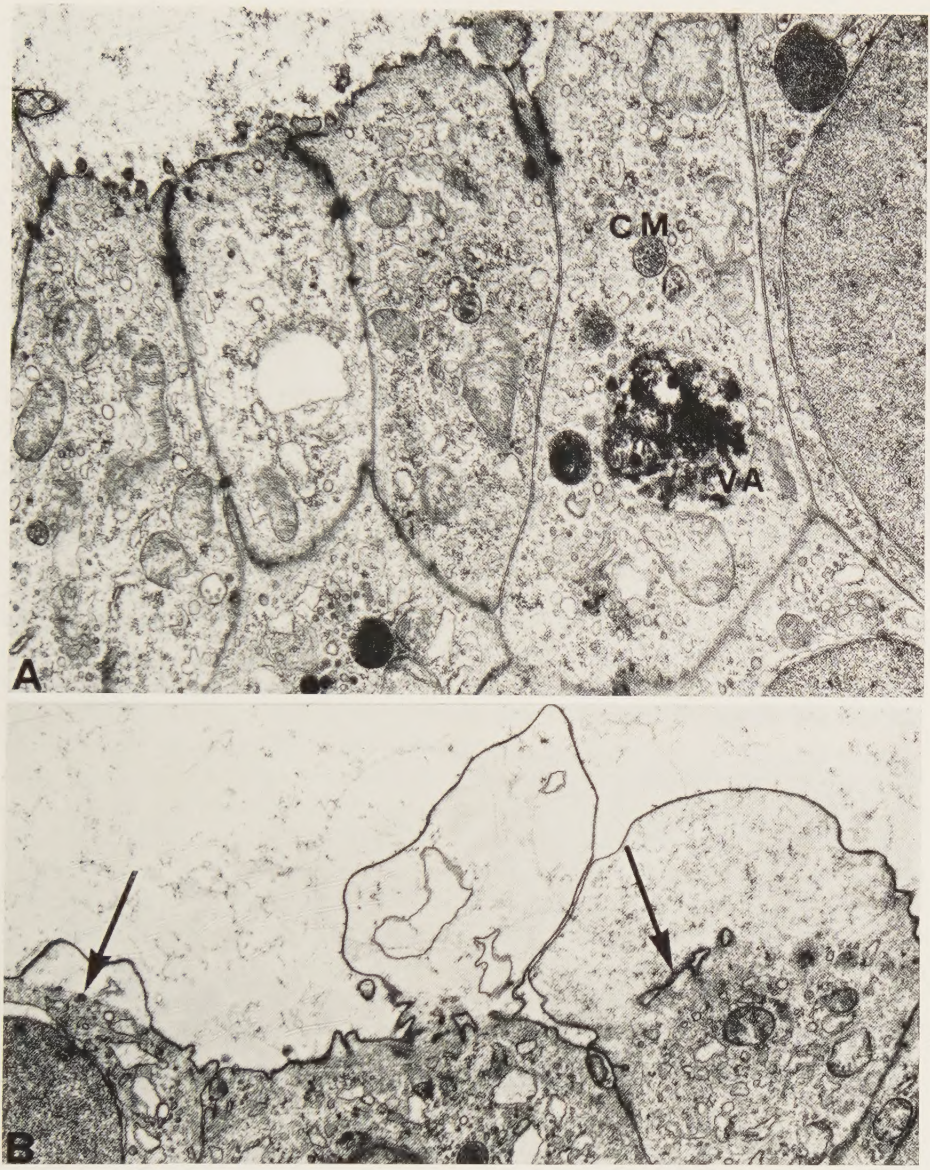

Fig. 2A et B. Cellules glandulaires apicales de souris impubère âgée de 11 jours. A. Activité catabolique des cellules glandulaires. Corps multivésiculaire (*C.M.*); vacuoles autophagiques (*V.A.*) ×15000. B. Protubérances cytoplasmiques intracavitaires des cellules glandulaires. Vésicules qui par coalescence participeraient à l'élimination des protubérances (flèches). × 9000

Enfin les cellules glandulaires et myoépithéliales sont parfois ciliées. Les cils avec corpuscule basal et racine ciliaire se projettent soit à l'intérieur de la cellule, soit dans la lumière canalaire, soit dans un espace intercellulaire et voisinent fréquemment avec un centriole.

II. Souris pubère vierge

La glande mammaire de souris C3H pubère vierge se caractérise par l'apparition (cependant non systématique) de la positivité au P.A.S. du matériel contenu dans les cavités glandulaires, par l'augmentation du nombre des galactophores de faible diamètre (indiquant une ramification des structures antérieures) et par la présence, dès l'âge de 2 mois, de petites structures épithéliales groupées par 2 ou par 3.

Ces dernières formations sont constituées d'un épithélium généralement bistratifié bordant une lumière souvent virtuelle. Elles sont entourées d'un manteau peu développé et correspondent vraisemblablement aux structures alvéolaires identifiées chez cette espèce par NANDI (1958) et par RICHARDSON et HUMMEL (1959).

Le développement de ces structures acineuses est très variable selon les individus en accord avec RICHARDSON et HUMMEL (1959), RICHARDSON (1967). Il détermine l'importance du fer intraépithélial que nous n'avions signalé qu'à partir du 7ème mois (GIRARDIE, 1967 b) et qui s'est avéré apparaître dès le 3ème mois. Les variations individuelles sont encore amplifiées par la présence, chez certaines souris, de zones alvéolaires franchement hyperplasiques signalées déjà par RICHARDSON et HUMMEL (1959) et par DEOME et al. (1959).

Les cellules des formations acineuses et les cellules des structures canalaires de faible diamètre ne se distinguent pas au microscope électronique confirmant WELLINGS et DEOME (1963). Leurs caractères ultrastructuraux généraux sont voisins de ceux des cellules de souris impubère mais leurs activités sécrétoire et catabolique sont augmentées. La déviation du matériel protéique élaboré peut aboutir, chez quelques souris à développement épithélial important, en plus des corps denses essentiellement constitués de ferritine, à la formation de corps membranaires et vacuolaires (fig. 3 A) que nous n'avions pas observée chez les animaux vierges étudiés précédemment (GIRARDIE, 1967 b). De même, l'activité sécrétoire peut aller jusqu'à la condensation, cependant exceptionnelle, du matériel protéique sous forme de grain à l'intérieur de petites vacuoles golgiennes (fig. 3 B). La densité de ces rares grains est cependant plus faible que celle des grains typiques de la gestation et de la lactation.

Enfin les cellules mammaires peuvent être ciliées et des particules virales du type A et du type B ont été observées chez quelques vierges dès le 5ème mois.

III. Souris en gestation

La glande mammaire de souris en gestation présente, à partir du 7ème jour après la fécondation, une augmentation nette et progressive des structures alvéolaires qui néanmoins demeurent séparées par du tissu adipeux jusqu'à la mise bas.

Dès le 10ème jour de gestation, les coupes semi-fines permettent l'observation de quelques grosses inclusions lipidiques intracellulaires et d'un matériel granulaire très basophile, positif à la réaction du P.A.S., contenu dans certaines petites lumières acineuses (fig. 4 A). Les vacuoles lipidiques deviennent de plus en plus nombreuses et se rencontrent à la fois dans les cellules et dans les cavités glandulaires. Par contre le matériel granulaire, qui est le composé protéique du colostrum, remarqué d'abord dans les lumières alvéolaires peut être retrouvé dès le 15ème jour de la gestation en stockage dans les cellules à l'intérieur de vacuoles pouvant

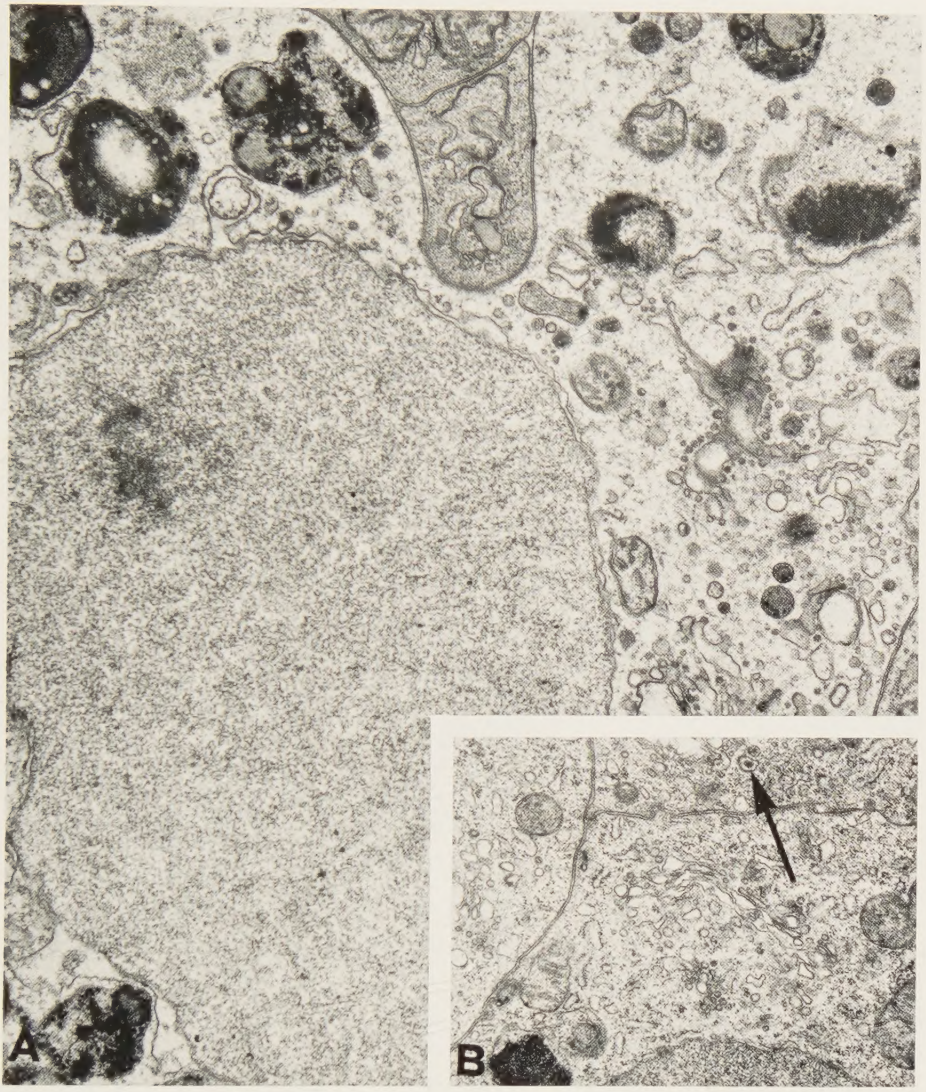

Fig. 3. A. Cellule glandulaire de souris vierge âgée de 3 mois. Nombreux corps denses témoins de l'activité catabolique de la cellule. × 15000. B. Grain protéique (flèche) dans une cellule glandulaire de souris vierge âgée de 4 mois. × 12000

atteindre la taille d'une inclusion lipidique. A la fin de la gestation, les formations alvéolaires sont complètement envahies par le matériel protéique et les gouttelettes lipidiques qu'elles ont sécrétés. Les noyaux et les limites cellulaires ne sont souvent plus discernables et la partie épithéliale semble réduite à une mince paroi entourant l'énorme amalgame des deux produits de sécrétion.

Les cellules glandulaires subissent, au cours de cette période, d'importantes modifications ultrastructurales dominées par deux faits: l'augmentation des organites cellulaires et l'apparition des deux produits de sécrétion.

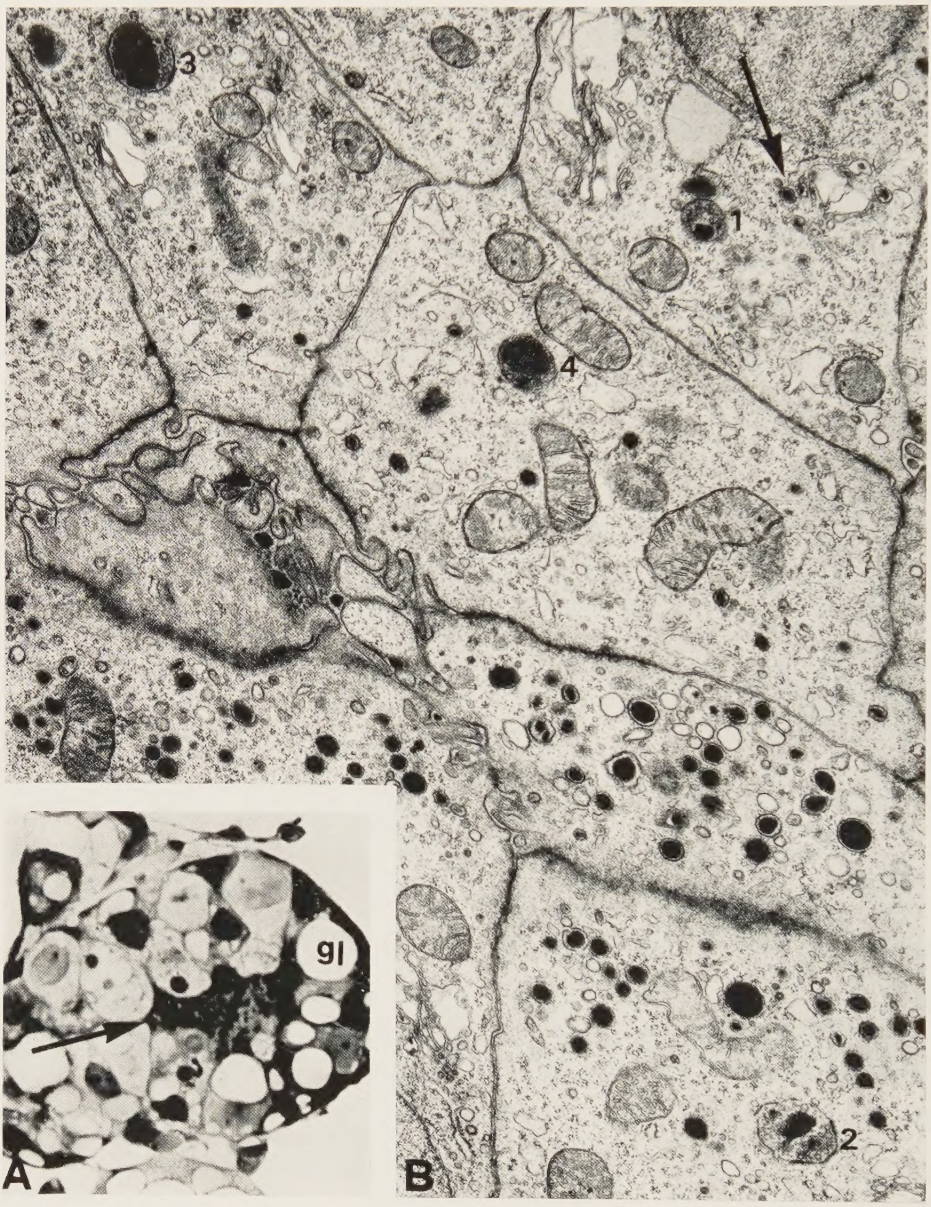

Fig. 4. A. Formation épithéliale chez une souris primipare de 1 an au 10ème jour de gestation. Matériel protéique granulaire dans la cavité glandulaire (flèche). Coupe semi-fine. Bleu de Toluidine. × 700. B. Formation glandulaire de souris primipare de 2 mois au 9ème jour de gestation. Importance de la sécrétion protéique. *1*, *2*, *3*,*4* évolution progressive de la condensation du matériel protéique à l'intérieur de corps multivésiculaires. Autre aspect de la condensation du matériel protéique à l'intérieur de petites vacuoles golgiennes (flèche). × 16000

L'ergastoplasme, composé de citernes plus ou moins allongées dont le nombre croît progressivement, conserve cependant un développement généralement modéré et variable d'une cellule à l'autre. Les sacs sont parfois légèrement dilatés

par un matériel finement granulaire. Exceptionnellement, cette dilatation devient importante et aboutit à des citernes ergastoplasmiques volumineuses comparables à celles signalées par Wellings et al. (1967) dans les cellules mammaires de souris cultivées en présence d'hormones lactogènes et par Sekhri et al. (1967) dans les cellules des galactophores secondaires de la souris en lactation.

Les appareils de Golgi constitués des 3 éléments classiques occupent de plus en plus une large zone perinucléaire et présentent une dilatation des saccules pas toujours limitée à leurs extrémités. Ces saccules peuvent contenir un matériel comparable à celui des citernes ergastoplasmiques. Mais c'est à l'intérieur des petites vacuoles golgiennes et des corps multivésiculaires qu'apparaît dès le 7ème jour de gestation, indépendamment de l'âge de l'animal et du nombre de ses portées, la concentration du produit élaboré. Un, deux ou trois progranules de densité électronique souvent différente s'individualisent dans quelques vacuoles golgiennes. De même, certains corps multivésiculaires montrent un ou plusieurs points de densification (fig. 4 B). L'augmentation de taille ou la fusion des progranules et la densification complète du corps multivésiculaire aboutissent au grain protéique séparé de l'enveloppe par un simple interstice clair tel que l'a décrit Hollmann (1959) chez la souris en lactation.

La formation des grains devient de plus en plus importante et se généralise au cours de la gestation. Les grains provenant de la condensation des corps multivésiculaires sont généralement plus volumineux et moins nombreux que les grains d'origine vacuolaire. Tous les grains peuvent grossir par l'apport supplémentaire de matériel protéique fraîchement élaboré amené par des microvésicules qui s'ouvrent ou pénètrent dans leur cavité. Ils quittent la cellule par exocytose comme l'a décrite Bargmann et Knoop (1959) pendant la lactation. Cependant ils peuvent s'accumuler dans la cellule dès le 10ème jour de gestation à l'intérieur de volumineuses vacuoles qui semblent provenir de la coalescence de plusieurs vacuoles monogranulaires. Au fur et à mesure que l'on s'achemine vers la mise bas, les vacuoles plurigranulaires deviennent plus nombreuses et par coalescence avec les microvésicules avoisinantes augmentent de volume. Les grains qu'elles contiennent peuvent fusionner et donner des flaques osmiophiles parsemées souvent de particules virales du type B.

En fin de gestation, quelques grains protéiques sont visibles dans les espaces conjonctifs interacineux.

La stimulation de la synthèse lipidique se manifeste en même temps que l'apparition des grains protéiques. Les gouttelettes lipidiques, d'abord petites mais nombreuses dans une même cellule, finissent par former une énorme boule graisseuse observée à partir du 10ème jour de gestation. La boule graisseuse parvient à la partie apicale de la cellule tout près de la membrane cellulaire et fait saillie dans la cavité acineuse. Malheureusement au cours de la gestation, les formes intermédiaires entre les protubérances graisseuses et les globules lipidiques libres dans la lumière n'ont pas été rencontrées. Cependant les boules lipidiques intracavitaires sont souvent entourées d'une membrane plus épaisse que celle qui les délimite lorsqu'elles sont à l'intérieur de la cellule.

Les cellules glandulaires conservent, malgré leur activité sécrétoire croissante, une activité catabolique importante surtout en début de gestation (Girardie et Porte, 1965, Girardie, 1967 b).

Les fibrilles cytoplasmiques abondantes dans les cellules glandulaires de souris impubère et pubère vierge deviennent de moins en moins visibles dans ces cellules élevées à leur fonction sécrétrice.

Les particules virales des types A et B sont très nombreuses chez les animaux jeunes ou âgés, primipares ou non primipares. La prolifération cellulaire très active à ce stade favorise sans doute leur apparition. Quelques images de mitose ont été observées aux 13ème et 14ème jours de gestation dans des cellules glandulaires renfermant des grains protéiques et des gouttelettes lipidiques.

Enfin comme chez la souris impubère et pubère vierge, les cellules mammaires peuvent être ciliées et les cellules glandulaires bordant la cavité peuvent projeter dans la lumière en plus des villosités quelques expansions cytoplasmiques.

Nous devons signaler que les mamelles des 2 souris présentant une diminution du fer intraépithélial après absorption de phytate de calcium (GIRARDIE, 1967 b) possèdent une cytomorphologie identique à celle observée chez la souris aux 8ème — 9ème jours de gestation. Cette pseudogestation, due probablement au phytate, est sans doute à l'origine de la diminution du fer mammaire qui s'est révélé d'une grande fixité (GIRARDIE, 1968).

IV. Souris vierge traitée au benzogynoestryl

Cet apport hormonal n'a pas induit un développement épithélial, ni une prolifération des particules virales, et n'a pas stimulé la synthèse lipidique. Par contre, il a provoqué dès la fin du traitement l'apparition intracellulaire de grains protéiques sortout chez les animaux ayant ingéré l'oestrogène. Un mois après l'arrêt du traitement, la sécrétion protéique granulaire est importante dans les cavités glandulaires et 2 mois après la fin du traitement elle se présente dans les lumières glandulaires sous la forme d'un matériel dense et homogène résultant de sa dégradation.

Des filaments tubulaires ont été remarqués dans quelques cellules glandulaires de ces animaux. Ils pourraient correspondre à des microtubules signalés chez la ratte par SANDBORN et al. (1964).

V. Souris en lactation

La glande mammaire présente au cours de la lactation des variations histocytomorphologiques qui nous ont permis de distinguer trois étapes dans cette période: la lactation débutante, la pleine lactation et la fin de lactation.

La lactation débutante s'étend de la parturition jusqu'au développement maximum de l'épithélium glandulaire atteint entre les 5ème et 12ème jours après la mise bas chez les animaux étudiés. Elle est caractérisée histologiquement par la disparition progessive du tissu adipeux interlobulaire et cytologiquement par l'aspect hétérogène de la glande. Les cellules glandulaires de certains alvéoles possèdent encore les caractères ultrastructuraux de la gestation alors que d'autres montrent déjà un ergastoplasme important et un Golgi hypertrophié. La condensation de la sécrétion protéique s'effectue généralement comme pendant la gestation.

Durant la pleine lactation, la glande mammaire constituée d'acini accolés les uns aux autres assure l'entière nutrition de la progéniture. Commencée avec l'acquisition du développement épithélial maximum, cette étape plus ou moins longue selon les sujets prend fin lorsque les petits goûtent à la nourriture de la mère entre le 19ème et le 23ème jour après la mise bas. L'aspect cytologique de la glande est alors très uniforme. Toutes les volumineuses cellules glandulaires, dont les desmosomes ont, en accord avec Hollmann (1967), pratiquement disparu ainsi que les fibrilles intracytoplasmiques, possèdent un Golgi considérablement hypertrophié et de nombreuses citernes ergastoplasmiques allongées, disposées souvent concentriquement par rapport au noyau. La concentration du matériel protéique a lieu dans les saccules presque entièrement dilatés selon le processus décrit par Wellings et Deome (1961), Wellings et Philp (1964). Elle se poursuit à l'intérieur des grandes vacuoles (provenant de la fragmentation des saccules) alimentées par des microvésicules généralement encroûtées. Les vacuoles contiennent, dispersés dans la cavité, plusieurs grains de taille et de densité souvent différentes. Elles s'ouvrent dans la lumière par exocytose et libèrent, en plus des grains à différents stades de concentration, un matérial très finement granulaire en accord avec Bargmann et Knoop (1959). Les corps multivésiculaires sont rares et l'activité catabolique des cellules glandulaires est nulle (Girardie, 1967 b).

La fin de lactation est caractérisée histologiquement par un développement glandulaire maximum malgré l'alimentation mixte des petits. Elle se termine avec la réapparition du tissu adipeux interlobulaire qui a lieu entre le 22ème et le 26ème jour après la mise bas. L'aspect cytologique de la glande redevient plus ou moins hétérogène. Les cellules glandulaires conservent assez longtemps un ergastoplasme important mais l'hypertrophie des appareils de Golgi diminue pour devenir identique à celle de la gestation. La condensation du matériel protéique s'achemine vers le type monogranulaire de la gestation. L'activité catabolique de l'épithélium glandulaire se manifeste de nouveau et augmente progressivement (Girardie, 1967 b). Les desmosomes et les fibrilles intracytoplasmiques redeviennent visibles dans certaines cellules.

Pendant ces trois étapes de la lactation, la synthèse et l'extrusion de la sécrétion lipidique ne varient pas. Les globules graisseux quittent la cellule selon le processus décrit par Bargmann et Knoop (1959) dont toutes les phases ont été observées. Cependant nous devons signaler la présence occasionnelle de quelques ruptures de la membrane cellulaire apicale au niveau des protubérances graisseuses en accord avec Sekhri et al. (1967). Les globules lipidiques contenus dans les lumières glandulaires sont généralement dépourvus de fragments cytoplasmiques.

Quelques grains protéiques existent souvent dans les espaces conjonctifs interacineux. Les cellules mammaires peuvent être ciliées (fig. 5 B) comme chez les souris impubère, vierge et gestante.

Contrairement à la période de gestation, les particules virales des type A et B sont rares surtout pendant la pleine lactation. Ce fait déjà signalé par Hollmann (1959) paraît surprenant chez ces souris porteuses du facteur lacté.

Nos observations concernant le comportement des souris lactantes en accord avec Cross (1961), nous ont montré que les petits peuvent rester suspendus aux mamelles maternelles durant de longues heures ne tétant activement que pendant

des intervalles de temps répétés de 5 à 15 minutes. Les prélèvements effectués en pleine lactation et après une succion importante révèlent que la glande mammaire, confirmant Gaines et Sanmann (1927) rapportés par Cowie (1961), renferment encore après la tétée une quantité importante de lait à l'intérieur de nombreuses cavités acineuses. La présence de cette sécrétion lactée, qui s'écoule parfois lorsque le fragment mammaire prélevé est découpé dans l'acide osmique, ne peut donc servir de critère de stase s'opposant à la pleine lactation comme le préconisent Verley et Hollmann (1966). C'est d'ailleurs l'importance de cette sécrétion intracavitaire qui détermine la fréquence des tétées (Cross, 1961) surtout pendant la lactation débutante et la pleine lactation où l'activité des petits est limitée. Cette fréquence est très irrégulière le jour où la durée des intertétées peut atteindre 3 à 4 heures spécialement le matin lorsque la mère s'alimente. La nuit, la succion disparaît presque totalement. On ne peut donc parler de stase non physiologique que lorsque la glande n'a pas été sucée depuis une durée supérieure à celle d'une intertétée normale. Cette stase est caractérisée par une quantité exagérée de sécrétion lactée intracavitaire et par une accumulation intracellulaire de cette sécrétion.

Les glandes mammaires prélevées au cours de la tétée montrent également la présence de nombreux globules graisseux intracavitaires auxquels sont accolés des fragments cytoplasmiques en accord avec Stockinger et Zarzicki (1962), Sekhri et al. (1967). Ces fragments cytoplasmiques, de petite taille et dépourvus d'organites cellulaires à part quelques ribosomes et exceptionnellement quelques grains protéiques envacuolés, subissent une densification signant une dégénérescence reconnue déjà par Stockinger et Zarzicki (1962). L'enveloppe externe entourant le globule graisseux et le fragment cellulaire accolé ne possède généralement pas de villosités au niveau de la portion cytoplasmique. L'emprisonnement de ces fragments cytoplasmiques a souvent été observé et résulte alors de la formation de la constriction nettement au dessous de la protubérance graisseuse. Ainsi le resserrement membranaire progressif englobe, en plus de la boule lipidique, une cupule cytoplasmique qui sera libérée en même temps qu'elle lors de l'étranglement final (fig. 5A).

Enfin les prélèvements effectués au cours de la tétée n'ont pas permis de constater une modification cytologique des cellules myoépithéliales pouvant traduire une contraction de ces éléments. Seul le pourtour festonné des acini dont les pics sont occupés par des prolongements myoépithéliaux ou des cellules myoépithéliales peut témoigner d'une contraction. Les plissements de la membrance basale des cellules glandulaires, que Bässler (1961) envisage comme une possibilité de croissance cellulaire, se révèlent importants surtout au voisinage de ces pics et pourraient être dus à la pression exercée sur les cellules glandulaires par les cellules myoépithéliales contractées.

VI. Souris en involution

L'involution conduit à la disparition progressive des formations glandulaires apparues au cours de la gestation et de la lactation débutante. Elle redonne à la glande mammaire, 39 jours après la mise bas ou 15 jours après sevrage prématuré, un développement épithélial et adipeux comparable (aux variations individuelles près) à celui observé chez une souris vierge. Cette disparition est un phénomène

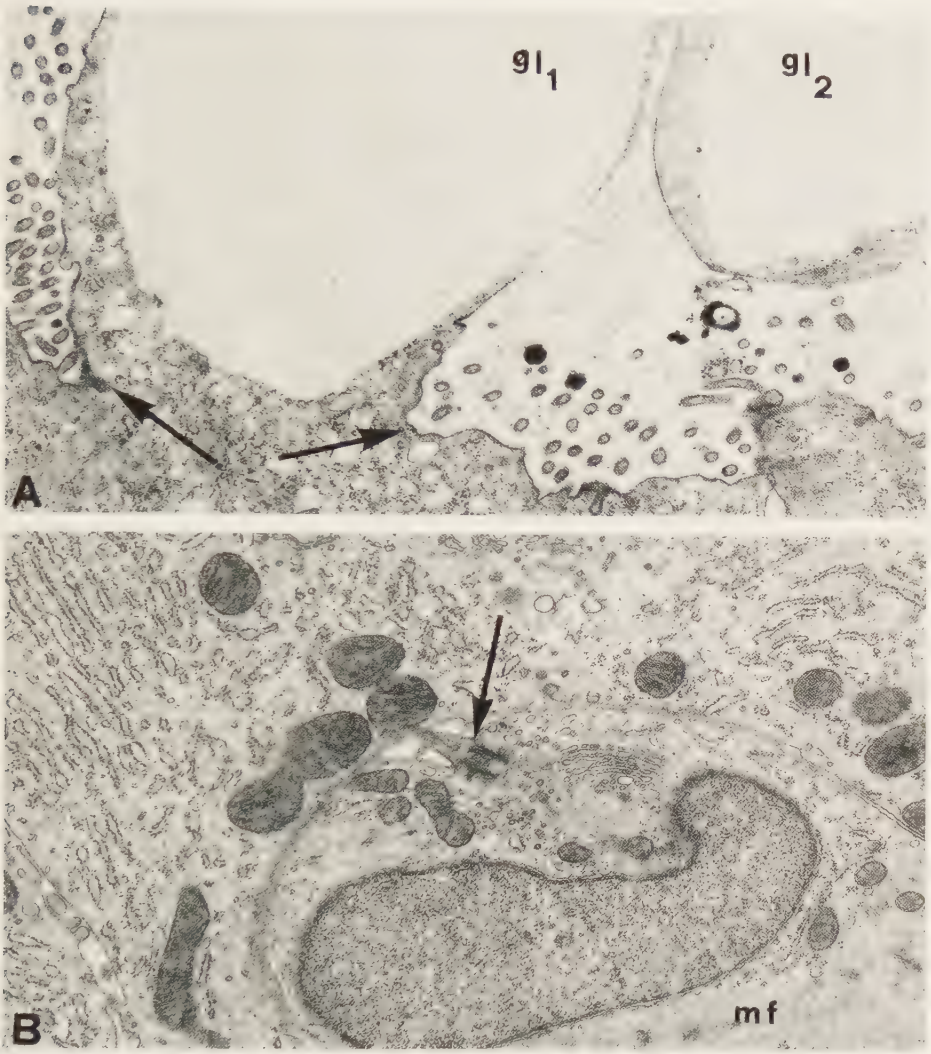

Fig. 5. A. Cellules glandulaires bordant la cavité acineuse. Souris primipare au 12ème jour de lactation prélevée au cours de la tétée. Globule lipidique en voie d'extrusion (*gl. 1*). Apparition de la constriction membranaire (flèches) sous le globule lipidique laissant une cupule cytoplasmique. Globule lipidique intracavitaire reposant sur une cupule cytoplasmique (*gl. 2*). × 15000. B. Cellule myoépithéliale ciliée (flèche) d'une souris primipare au 23ème jour de lactation. × 12000

dynamique complexe, difficile à saisir à l'aide d'images statiques. Elle s'effectue par l'intermédiaire de 2 principales modifications structurales dont l'intensité et l'issue finale sont fonctions de l'activité préalable des formations glandulaires.

La première modification structurale atteint les acini gorgés de lait. Elle n'a lieu qu'au début de l'involution et s'observe surtout dans l'involution de sevrage prématuré où l'activité sécrétoire des cellules glandulaires est maximale au moment de la séparation des petits et de la mère.

Les alvéoles, dont le volume est peu modifié, subissent une réduction progressive de leur assise épithéliale due à une dislocation de l'architecture tissulaire. La séparation des cellules est précédée soit d'un début de dégénérescence touchant le noyau ou les organites cytoplasmiques (fig. 6), soit d'une importante accumulation intracellulaire de la sécrétion protéique. Ces deux phénomènes peuvent d'ailleurs être plus ou moins simultanés.

Ils s'accompagnent de ruptures membranes plasmiques et vacuolaires avec épandage de la sécrétion protéique extra et intracellulaire, et libération dans la lumière d'organites et de portions cellulaires altérés. Les grains protéiques, qui parviennent souvent jusqu'à la basale, subissent une transformation inverse de la concentration: leur densité diminue et leur sous-structure granulaire réapparaît.

Le contenu alvéolaire devient de plus en plus un amalgame de fragments cellulaires et de sécrétion lactée dont la phase graisseuse diminue repidement. Les débris cellulaires et les grains protéiques s'évanouissent progressivement et le mur alvéolaire n'est plus constitué que par la basale et quelques restes fibrillaires de cellules myoépithéliales (fig. 6) de moins en moins importants pour finalement disparaître complètement.

La deuxième modification frappe les acini moins sécrétants et à activité catabolique. Elle débute plus ou moins simultanément avec le processus précédent selon le type d'involution mais son évolution est plus lente. Elle conduit à la disparition des alvéoles par une diminution progressive de leur volume qui s'effectue par plusieurs mécanismes successifs.

Il y a tout d'abord, surtout dans l'involution de sevrage prématuré, une élimination de fragments glandulaires encapsulés et partiellement dégradés (fig. 7 A). Ces portions cellulaires de grande taille, avec ou sans noyaux, qui contiennent des gouttelettes lipidiques et des grains protéiques reconnaissables, correspondent aux corpuscules de Donne (Girardie et al., 1964 confirmés par Sekhri et al., 1967; Verley et Hollmann, 1967).

Ensuite ou en même temps, les cellules myoépithéliales se transforment: elles se ramassent sur elles mêmes, présentent une augmentation de la densité de leurs fibrilles et forment des replis basaux. Il apparaît une constriction de leur membrane cellulaire basale qui étrangle des portions cellulaires plus ou moins importantes et aboutit à leur élimination dans les espaces conjonctifs.

Enfin les lysosomes apparus dans les cellules glandulaires, au cours de leur retour à l'état quiescent (Girardie, 1967 b), peuvent également s'évacuer dans les lumières acineuses même après leur évolution en lipopigments (fig. 7 C).

Ces trois mécanismes éliminant des éléments ou des fragments cellulaires aboutissent à une diminution considérable du volume de l'alvéole qui se referme progressivement avec disparition de la lumière (fig. 7 B). La membrane basale, devenue alors trop grande, forme de nombreux et volumineux replis.

De nombreux grains protéiques sont visibles au début de l'involution dans les espaces conjonctifs entourant les acini gorgés de lait. Puis ils deviennent rares et disparaissent 5 jours après sevrage prématuré et 31 jours après la mise bas.

Les particules virales des types A et B apparaissent en début d'involution et demeurent fréquentes.

Des cils peuvent être observés dans quelques cellules.

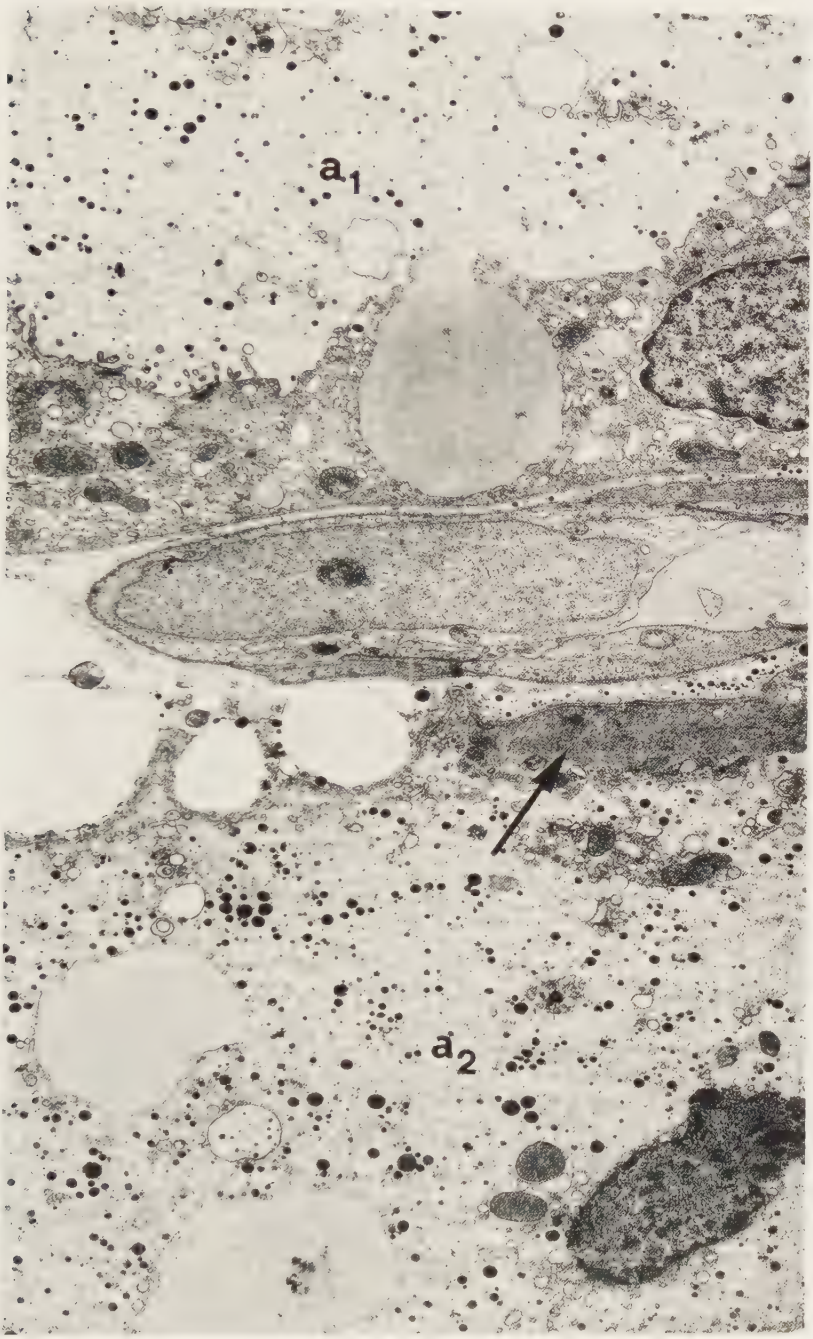

Fig. 6. Deux acini en dégénérescence chez une souris primipare au 2ème jour d'involution après sevrage prématuré au 10ème jour de lactation. Acinus présentant des signes de dégénérescence nucléaire (*a 1*); acinus à mur alvéolaire réduit (*a 2*). Restes fibrillaires d'une cellule myoépithéliale (flèche). Cavité remplie d'un amalgame de débris cellulaires et de sécrétion lactée. × 5000

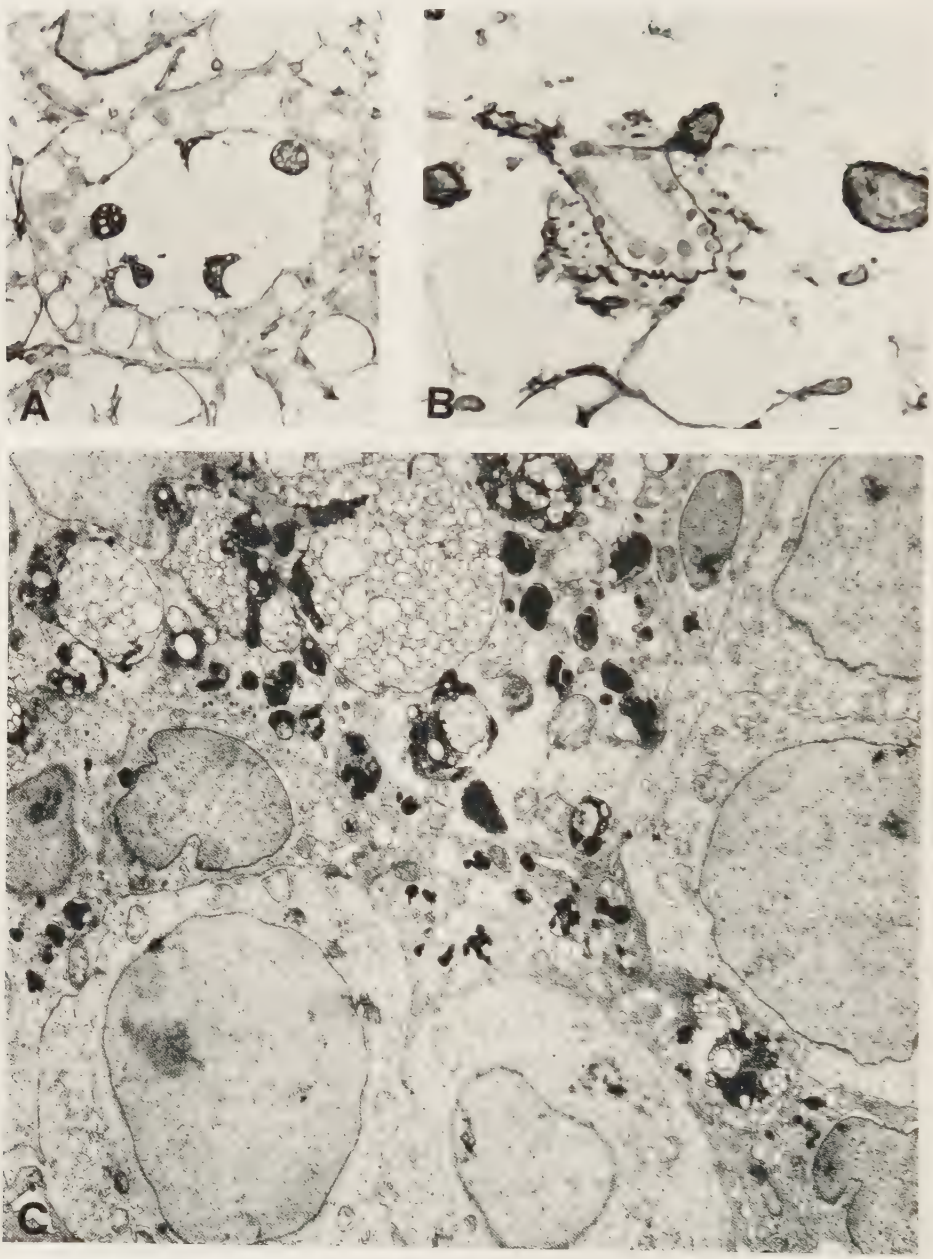

Fig. 7. A. Acinus d'une souris primipare au 2ème jour d'involution après sevrage prématuré au 10ème jour de lactation. Portions cellulaires en dégénérescence s'éliminant dans la cavité acineuse. Coupe semi-fine. Bleu de toluidine. × 400. B. Structures épithéliales en voie de régression chez une souris primipare en involution de sevrage naturel (34ème jour après la mise bas). Epaississement des basales enserrant des acini en voie de disparition. Coupe semi-fine. P.A.S. × 400. C. Acinus de souris primipare en involution sans lactation ayant mis bas depuis 1 mois. Nombreux et volumineux lipopigments dans les cellules glandulaires. × 5000

Après la régression épithéliale, les cellules glandulaires persistantes offrent un aspect cytomorphologique comparable à celui des cellules glandulaires de souris vierge. Cependant les corps denses constitués essentiellement de ferritine sont un peu plus nombreux et quelques lipopigments peuvent persister.

VII. Aspects histo-cytomorphologiques des glandes mammaires de ratte, de cobaye femelle et de lapine

a) Période de repos. Les prélèvements effectués 3 mois après la séparation des petits, c'est-à-dire en période de «repos», montrent qu'il existe des différences fondamentales dans les aspects histologiques des glandes mammaires de ces 3 petits mammifères. Chez la ratte et le cobaye, les structures glandulaires sont situées dans une masse adipeuse comme chez la souris alors que chez la lapine le constituant conjonctif est essentiellement de nature fibreuse. Les formations du type alvéolaire sont importantes chez la lapine et surtout chez le cobaye tandis que chez la ratte le développement épithélial rappelle celui de la souris.

Les caractères ultrastructuraux des cellules mammaires sont cependant semblables chez ces 3 mammifères. Ils sont voisins de ceux des cellules mammaires de souris vierge à développement épithélial important. Les corps denses, parfois vacuolaires ou membranaires, sont fréquents. La condensation de rares grains protéiques de petite taille a pu être observée dans certaines cellules (fig. 8).

Comme chez la souris, les cellules peuvent être ciliées et contenir des structures ayant l'aspect de microtubules.

Enfin nous n'avons pas observé de particules virales chez ces animaux sans tumeur spontanée.

b) Période de gestation. Durant la gestation, la prolifération de l'épithélium glandulaire et son activité sécrétoire se révèlent différentes chez ces 3 mammifères et sont distinctes de celles de la souris. Elles conduisent à des variations histo-cytomorphologiques spécifiques qui sont bien marquées aux 2/3 environ de la période de gestation. Le développement épithélial est considérable chez le cobaye, moins important chez la ratte et chez la lapine, mais toujours supérieur à celui de la souris au même stade. Par contre, les lumières acineuses sont virtuelles ou de petit diamètre. Elles contiennent rarement, chez le cobaye et chez la lapine, un matériel basophile, positif à la réaction du P.A.S. De même la sécrétion lipidique intracavitaire est faible ou inexistante. Les cellules alvéolaires renferment des gouttelettes graisseuses abondantes et de petite taille chez la ratte, exceptionnelles et de taille moyenne chez le cobaye, assez nombreuses et volumineuses chez la lapine alors qu'elles sont abondantes et volumineuses chez la souris au même stade. Il existe enfin des degrés différents dans l'activité de la synthèse protéique. Les grains intracavitaires et intracellulaires, bien que nombreux chez la ratte (fig. 9 A), sont moins importants que chez la souris tandis que la condensation protéique débute seulement chez le cobaye et la lapine (fig. 9 B).

Ces variations spécifiques, observées aux 2/3 de la gestation, s'atténuent en fin de gestation où l'activité sécrétoire est devenue importante chez tous les animaux.

Malgré l'apparition plus ou moins précoce des grains protéiques, les processus de condensation et de déviation de cette sécrétion sont semblables chez tous les

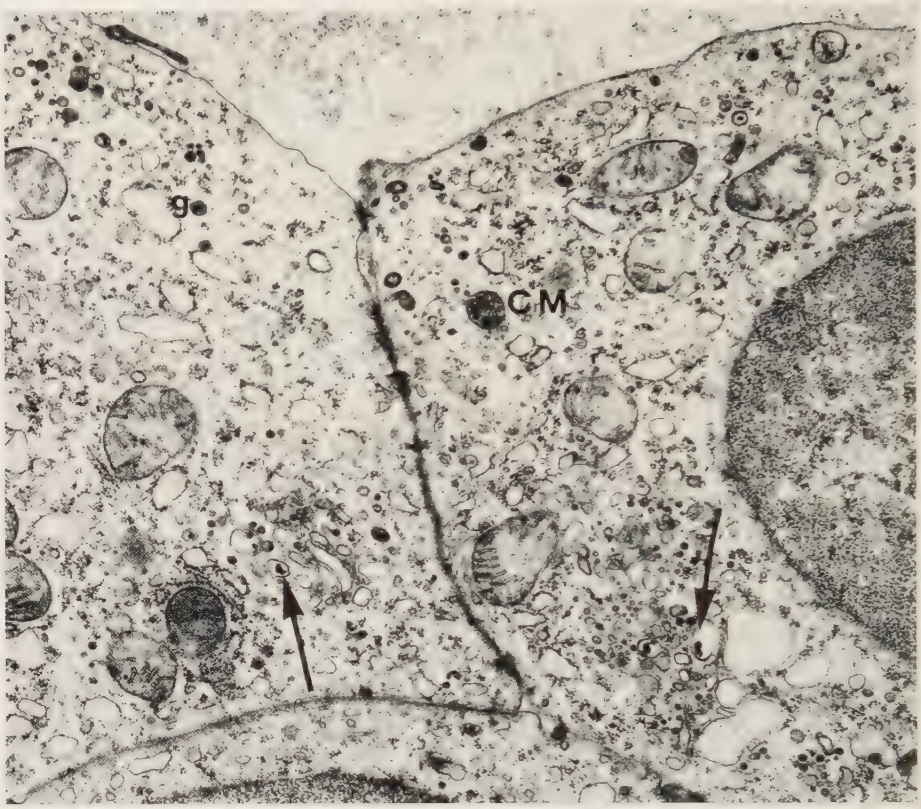

Fig. 8. Cellules glandulaires de cobaye isolé de ses petits depuis 3 mois. Légère activité sécrétoire des cellules glandulaires avec grains protéiques (*g*) et condensation de matériel protéique dans les vacuoles golgiennes (flèches). × 15000

mammifères étudiés. L'élément vésiculaire transitoire est toujours bien visible dans le processus de condensation et les vacuoles golgiennes sont, en dehors des volumineuses vacuoles de stockage, généralement du type monogranulaire. Les corps hétérogènement denses, qui résultent de la déviation de la sécrétion protéique, apparaissent tardivement chez le cobaye et la lapine par suite de l'induction sécrétoire peu précoce. Chez ces 2 animaux en fin de gestation (26ème jour chez la lapine, 65ème jour chez le cobaye) ils deviennent aussi importants et de même aspect que ceux de la souris et de la ratte aux 2/3 de la gestation.

Quelques grains protéiques ont été observés dans les espaces conjonctifs interacineux de ces 3 mammifères en fin de gestation. En outre, chez la lapine au 26ème jour de gestation, nous avons repéré de rares grains protéiques dans des espaces intercellulaires voisins parfois de la basale (fig. 10 B) ainsi qu'une structure vasculaire contenant de nombreux grains osmiophiles morphologiquement identiques aux grains protéiques (fig. 10 A).

c) Période de lactation. Les fragments mammaires prélevés au 10ème jour de lactation ne présentent pratiquement pas de variations spécifiques. Le développement épithélial maximum et l'importance de l'activité sécrétoire uniformisent les

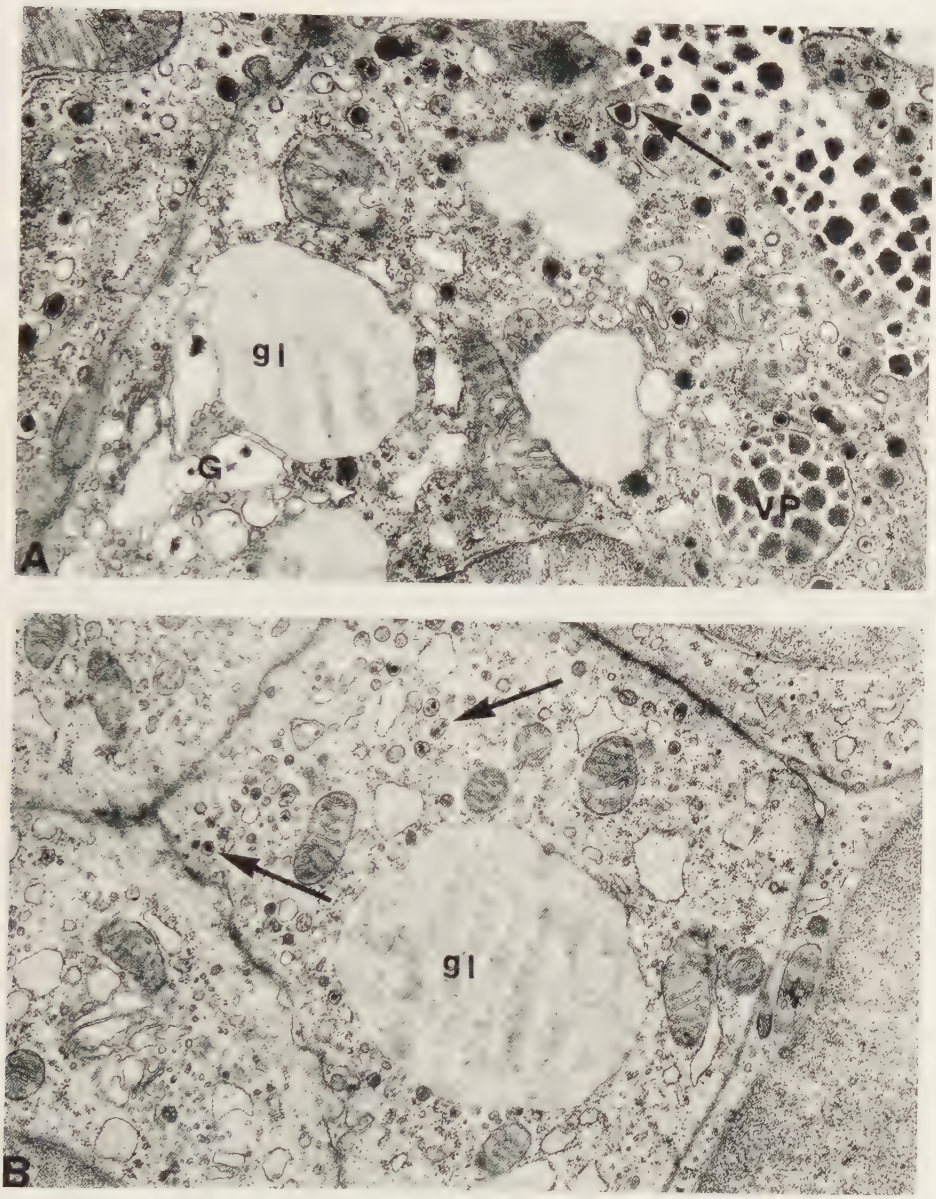

Fig. 9. A. Cellule glandulaire apicale de ratte au 15ème jour de gestation. Importance de l'activité sécrétoire. Grain protéique quittant la cellule par exocytose (flèche). Vacuole golgienne de stockage renfermant plusieurs grains (*V.P.*); appareil de Golgi (*G*); globule lipidique (*gl*). × 15000. B. Cellule glandulaire de lapine au 20ème jour de gestation. Apparition de la condensation du matériel protéique (flèches). Globule lipidique (*gl*). × 15000

aspects histo-cytomorphologiques. Seuls les desmosomes sont plus fréquents que chez la souris. Il faut noter également une hétérogénéité de la glande mammaire de cobaye (acini sécrétants voisins d'acini peu actifs) comparable à celle d'une

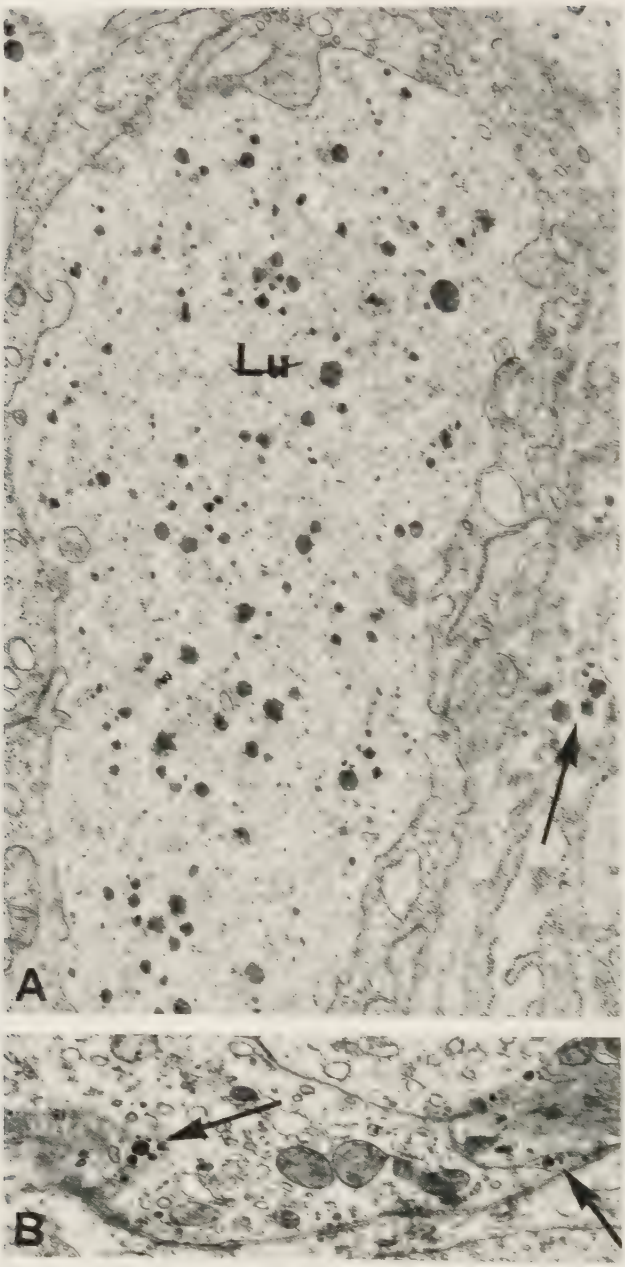

Fig. 10. A. Structure vasculaire chez la lapine au 26ème jour de gestation. Lumière vasculaire contenant de nombreux grains osmiophiles (*Lu*); grains protéiques dans les espaces interacineux (flèche). × 12000. B. Portion basale de cellules glandulaires de lapine au 26ème jour de gestation. Grains protéiques dans les espaces intercellulaires (flèches). × 8000

souris en fin de lactation. Cette hétérogénéité résulte de l'alimentation mixte des petits dès leur naissance.

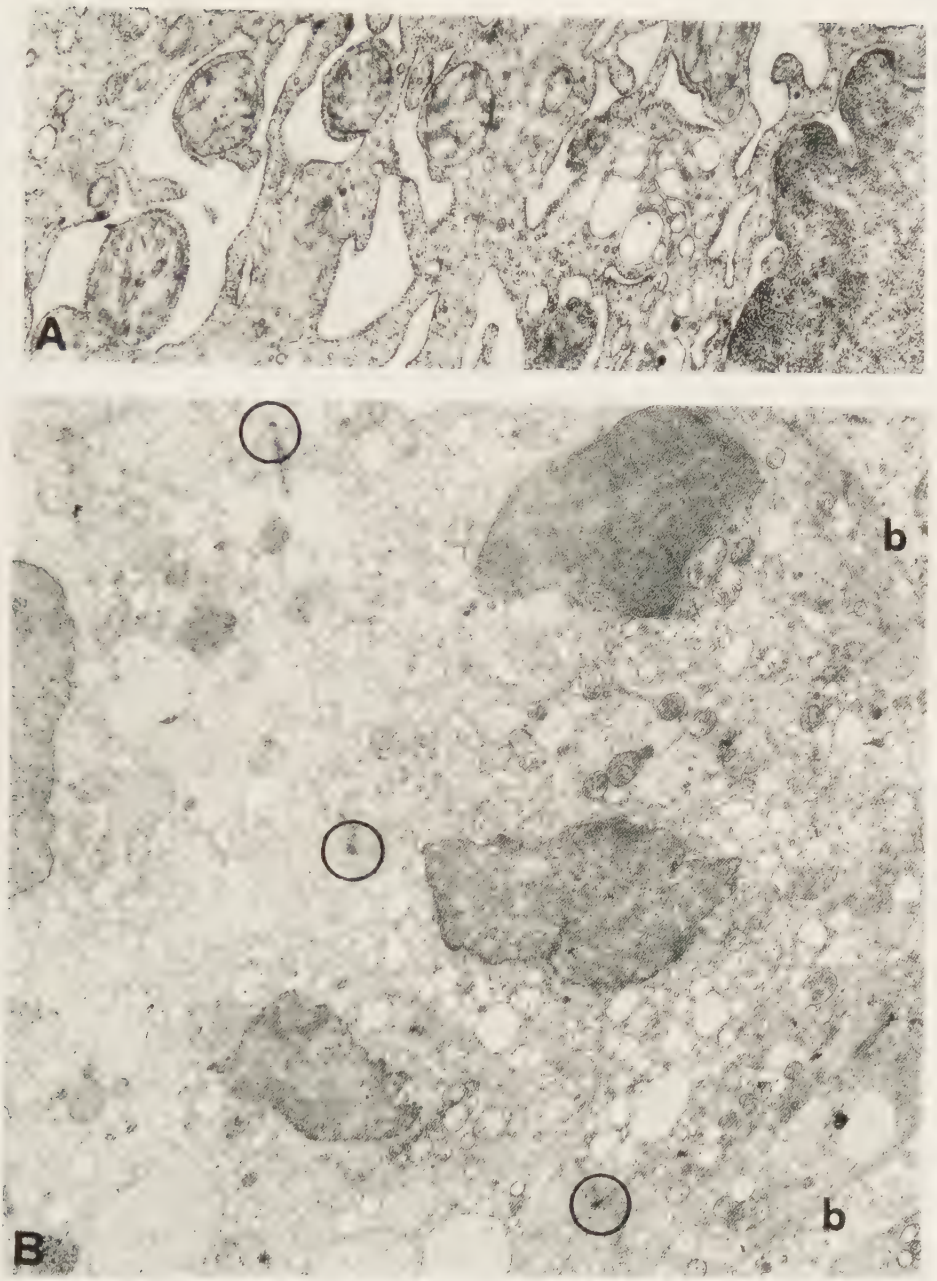

Fig. 11. A. Cellule glandulaire de cobaye en involution de sevrage naturel (21ème jour après la mise bas). Début de dégénérescence cellulaire: aspect vacuolaire de la cellule par dilatation des citernes ergastoplasmiques emprisonnant des mitochondries. × 12000. B. Acinus en dégénérescence chez le cobaye au 8ème jour d'involution après sevrage prématuré. Nombreuses ruptures membranaires laissant les desmosomes en place (cercles). Membrane basale (*b*). × 5000

d) Période d'involution. Après sevrage, la régression épithéliale s'effectue chez ces 3 mammifères plus lentement que chez la souris. La vitesse de l'involution semble dépendre de l'activité sécrétoire persistante des cellules glandulaires. Elle est rapide chez la ratte où la formation de grains protéiques a disparu après 7 jours de sevrage; elle est plus lente chez la lapine et le cobaye où les cellules glandulaires mammaires peuvent contenir des grains protéiques après 1 mois d'involution.

Malgré les variations de vitesse, la disparition des structures glandulaires s'accomplit par les deux types de modifications structurales décrites chez la souris.

Néanmoins, les transformations dégénératives des cellules myoépithéliales sont moins nettes chez le cobaye et chez la lapine, et la basale bien qu'épaisse chez ces 3 espèces ne forme pas d'importants replis.

Les cellules glandulaires en dégénerescence offrent chez le cobaye et la lapine un aspect vacuolaire. Leurs citernes ergastoplasmiques dilatées semblent se fusionner et présentent des invaginations cytoplasmiques qui englobent fréquemment une mitochondrie à matrice claire et à crêtes désorganisées (fig. 11 A).

Enfin, la régression épithéliale apparaît plus complexe chez le cobaye. La modification structurale de tout un acinus, sans apparition de lysosomes touche des alvéoles peu ou pas sécrétants et les ruptures membranaires laissent les desmosomes en place (fig. 11 B). Les modifications cataboliques sont moins progressives et peuvent atteindre toutes les cellules d'un acinus qui dégénère et qui se disloque dans les espaces conjonctifs. Cette complexité est encore renforcée par la présence de nombreuses cellules conjonctives periacineuses.

Chez la ratte, la lapine et le cobaye, des grains protéiques peuvent être observés dans les espaces conjonctifs interacineux surtout en début d'involution lorsque la stase est importante.

Discussion

Notre étude histologique et ultrastructurale de la glande mammaire de souris C3H du 5ème au 19ème jour de gestation, précise que la lactogénèse (signalée au 14ème jour de gestation par Wellings et al., 1960) débute dès le 7ème jour de gestation alors que le développement lobulo-alvéolaire de la glande est encore réduit. Cette date de l'apparition croissante des gouttelettes lipidiques et des grains protéiques est indépendante de l'âge de l'animal et du nombre de ses portées. Sa précocité va à l'encontre des données endocrinologiques classiques qui considèrent la première moitié de la gestation comme une phase de prolifération cellulaire et la deuxième moitié comme la phase où s'installe l'activité sécrétoire (Turner, 1939 rapporté par Mayer et Klein, 1949).

L'observation, au 13ème jour de gestation, de cellules en mitose malgré leur activité sécrétoire, indique que la mammogénèse et la lactogénèse peuvent être non seulement contemporaines au cours de la gestation (Denamur, 1965) mais également étroitement associées.

La comparaison des aspects cytologiques des cellules glandulaires de souris en gestation, en lactation et en involution montre que le processus de condensation du matériel protéique élaboré n'est pas identique pour ces différentes périodes. Dans les périodes de gestation et d'involution, la condensation du matériel protéique s'effectue à l'intérieur de petites vacuoles golgiennes et de corps multivésiculaires. Pendant la lactation, la condensation débute dans les saccules golgiens considérablement dilatés en accord avec Wellings et Philp (1964) et se

poursuit dans de grandes vacuoles golgiennes. Dans les 2 cas, les vacuoles sont alimentées par des microvésicules, mais les vacuoles de la gestation et de l'involution sont du type monogranulaire tandis que les vacuoles de la lactation contiennent plusieurs grains. Ces variations morphologiques ne traduisent que des intensités de stimulation différentes. C'est la stimulation maximale de la lactation qui, en entraînant une énorme hypertrophie des saccules, est à l'origine des grandes vacuoles dans lesquelles peuvent se former plusieurs grains. Cette forte stimulation, en augmentant vraisemblablement la vitesse du processus de condensation, rend plus fugace l'élément transitoire vésiculaire.

Nos observations faites chez la souris en lactation confirment le mode d'extrusion de la gouttelette lipidique par constriction progressive de la membrane apicale cellulaire jusqu'à l'étranglement final libérateur décrit par Bargmann et Knoop (1959). Les ruptures membranaires rencontrées occasionnellement au niveau des gouttelettes lipidiques nous semblent inhérentes aux méthodes techniques (Bargmann et Knoop, 1959) et non à un mode d'extrusion exceptionnel (Sekhri et al., 1967).

Les prélèvements effectués chez la souris au cours de la tétée révèlent la présence fréquente de fragments cytoplasmiques accolés aux globules lipidiques intracavitaires en accord avec les résultats de Stockinger et Zarzicki sur le cobaye (1962). Les portions cytoplasmiques résultent souvent de l'apparition, au dessous de la protubérance graisseuse, de la constriction membranaire qui étrangle avec le globule lipidique une cupule cytoplasmique. Cependant l'observation bien qu'exceptionnelle de villosités sur les fragments cytoplasmiques indique que ceux-ci ne peuvent pas être des cupules cytoplasmiques sur lesquelles repose la gouttelette mais des calottes cytoplasmiques qui coiffent le globule graisseux. La formation de ces calottes cytoplasmiques peut s'expliquer par l'apparition de la constriction membranaire quand le globule n'est pas encore au contact de la membrane cellulaire apicale mais en est séparé par une zone cytoplasmique qui sera élminée avec lui. Dans les deux cas, les fragments cytoplasmiques semblent provenir d'une constriction rapide de la membrane plasmique qui ne permet pas au globule de se dégager entièrement du cytoplasme. Les portions cytoplasmiques n'ont donc pas l'origine traumatique que leur a attribuée Grynfelt (1936) mais ils traduisent, à notre avis, une accélération du processus d'extrusion de la sécrétion lipidique. La fréquence de ces portions cytoplasmiques dans les prélèvement effectués au cours de la tétée suggère que cette accélération est une conséquence immédiate de la succion, malgré la distinction actuelle des mécanismes d'extrusion et d'expulsion du lait (Cowie, 1961).

La petite taille des fragments cytoplasmiques et la présence de globules lipidiques sans portion cytoplasmique dans le lait au cours de la tétée sont en faveur d'une sécrétion lactée de type mérocrine comme l'entendent Bargmann et al. (1961).

Les variations spécifiques des aspects histo-cytomorphologiques des glandes mammaires de souris, de ratte, de cobaye et de lapine aux 2/3 de leur période de gestation, indiquent que le moment d'apparition de la sécrétion lactée (subordonnée à un équilibre hormonal) varie selon l'espèce considérée en accord avec Richardson (1947) rapporté par Mayer et Klein (1949).

Si l'apparition de la sécrétion n'a pas été déterminée chez la ratte, elle a lieu, infirmant Denamur (1965), bien avant la fin de gestation puisque la sécrétion

lactée est déjà importante aux 2/3 de cette période. Par contre, c'est à ce stade qu'apparaît la lactogénèse chez le cobaye et, en accord avec DENAMUR (1963), la sécrétion protéique chez la lapine.

Chez la lapine, au 20ème jour de gestation, la sécrétion lipidique est déjà importante alors que la condensation des grains protéiques ne fait que débuter. Cette constatation laisse supposer que l'apparition des deux composants de la sécrétion lactée n'est pas toujours simultanée. Il est possible que la stimulation de l'estérification des acides gras requiert une balance hormonale plus faible ou différente de celle de la synthèse protéique. Cette dernière hypothèse est suggérée par l'action du benzogynoestryl qui se limite, chez nos souris vierges traitées, à la stimulation de la sécrétion protéique.

L'observation de gouttelettes graisseuses chez la souris impubère, chez la souris vierge et chez la souris, la ratte, le cobaye et la lapine en «période de repos», indique que la sécrétion lipidique n'est pas comme le considère GRYNFELT (1936) caractéristique de la sécrétion lactée. De même, les grains protéiques ne sont pas propres à la lactation, ni même à la gestation. Nous en avons repéré dans quelques cellules glandulaires de souris vierges et chez la ratte, la lapine et le cobaye en «période de repos». La présence de ces 2 constituants de la sécrétion lactée chez les animaux vierges et au repos permet d'affirmer que la cellule mammaire est un recepteur hormonal sensible. Elle est capable non seulement de manifester, en dehors des périodes de stimulation hormonale importante, une certaine potentialité sécrétoire catabolisée par la cellule (GIRARDIE, 1967 b), mais d'ébaucher une lactogénèse typique.

Notre étude histologique et ultrastructurale de glandes en involution, chez la souris (après la mise bas sans lactation, après sevrage prématuré et naturel) chez la ratte, chez le cobaye et chez la lapine, montre que les mécanismes d'autolyse ne diffèrent pas fondamentalement avec le type d'involution et avec l'espèce. Il existe cependant des variations spécifiques importantes qui concernent la vitesse et l'intensité de la régression épithéliale. Chez le cobaye et la lapine qui conservent assez longtemps une activité sécrétoire après l'arrêt de la lactation, la vitesse et l'intensite de la régression épitheliale sont plus faibles que chez la souris et la ratte.

Nous précisons que deux types de modifications structurales participent à la disparition des formations glandulaires.

La première modification structurale est une modification d'ensemble qui touche généralement les acini très sécrétants sans en affecter le volume. Elle intervient en début d'involution et est très importante dans l'involution de sevrage prematuré. Elle aboutit à la disparition rapide de l'acinus par émiettement du mur alveolaire precédé d'importantes ruptures membranaires en accord avec BÄSSLER (1961), WELLINGS et DEOME (1963). Il semble difficile d'attribuer cette modification dégénérative à une technique de fixation et d'inclusion défectueuse comme le pensent HOLLMANN et VERLEY (1967) car des acini ainsi transformés peuvent voisiner avec des structures parfaitement conservées.

La deuxième modification structurale atteint les acini moins sécrétants dont les cellules glandulaires manifestent une activité catabolique déviatrice de la sécretion (GIRARDIE, 1967 b) et s'acheminent vers un état quiescent. Le morcellement du mur alvéolaire est cette fois progressif et n'entraîne pas de ruptures membranaires considérables. Il est precédé par l'apparition de lysosomes en accord avec SEKHRI et al. (1967), HOLLMANN et VERLEY (1967). Ces lysosomes qui tendent

à préserver l'intégrité cellulaire sont, en début d'involution, de grandes vacuoles autophagiques contenant des gouttelettes lipidiques et des grains protéiques (corpuscules de Donne). Puis apparaissent des vacuoles autophagiques sans matériel sécrétoire, des corps myéliniques et enfin des lipopigments. Ces vacuoles autophagiques englobent souvent des corps denses membranaires et vacuolaires d'origine sécrétoire. L'élimination dans la lumière des lysosomes ou de la cellule qui en est envahie conduit à une diminution du volume alvéolaire accentuée par la transformation des cellules myoépithéliales. Cette transformation interprétée par Bässler (1961), Hollmann et Verley (1967) comme une contraction nous semble de nature dégénérative aboutissant à l'élimination de fragments myoépithéliaux pycnotiques dans les espaces périacineux. La diminution du volume de l'alvéole entraîne un plissement de la basale. Il est fort probable que ce plissement en augmentant considérablement l'épaisseur de la basale diminue les échanges avec le tissu conjonctif nourricier et participe à la dégénérescence ultime des cellules emprisonnées.

Notre étude de la glande mammaire de 4 espèces de mammifères en gestation, en lactation et en involution, ne nous permet pas d'apporter des précisions importantes sur la résorption de la sécrétion lactée démontrée par les biochimistes (Lascelles, 1962; Azimov et al., 1962; Wheelock et Frook, 1966; Lyster et Wheelock, 1967).

Nous n'avons pas observé une réabsorption des grains protéiques intracavitaires par les cellules glandulaires comme le suggèrent Sekhri et al. (1967). De plus nous avons déjà montré (Girardie et al., 1964) que les corpuscules de Donne n'ont pas d'activité macrophagique traduisant une fonction résorptive de l'épithélium glandulaire.

Les passage des grains dans les espaces conjonctifs demeure obscur. La présence de rares grains protéiques dans quelques espaces intercellulaires, chez la lapine en fin de gestation, est le seul élément en faveur du cheminement des grains dans les espaces intercellulaires préconisé par Hollmann (1966). Si dans l'involution débutante, la modification structurale du mur alvéolaire permet la pénétration des grains jusqu'à la basale, nous n'avons pas pu surprendre leur passage à travers cette barrière. Nous n'avons pas rencontré de ruptures de la basale permettant l'écoulement de la sécrétion comme dans la stase après ligature des canaux (Bässler, 1961). La basale reste, en accord avec Wellings et Deome (1963), l'élément le plus permanent de l'acinus.

Nous avons constaté l'existence de grains protéiques dans les espaces conjonctifs periacineux en accord avec Bässler (1961), Hollmann (1966), Sekhri et al. (1967). Ces grains apparaissent lorsque l'activité sécrétoire est importante et sont nombreux en début d'involution au voisinage des acini gorgés de lait.

La découverte d'une formation vasculaire (dont la nature sanguine ou lymphatique n'a pu être déterminée) contenant des structures analogues aux grains protéiques, confirme une élimination par le système circulatoire.

La sécrétion lipidique figurée n'existe qu'exceptionnellement dans les espaces conjonctifs periacineux.

La transformation des grains protéiques pendant l'involution, dans les acini en dégénerescence et dans les cavités glandulaires persistantes, est en faveur d'une résorption de la sécrétion après sa dégradation vraisemblablement enzymatique. Cette dégradation aboutit à une forme liquidienne comme le pensent les

histologistes (Grynfelt, 1936) ou à une forme très finement particulaire non discernable à notre échelle ultrastructurale selon Wellings et Deome (1963).

Les cellules dégénérées et les restes d'acini qui s'évanouissent littéralement doivent subir une dégradation analogue.

Si l'émiettement du mur alvéolaire facilite le passage des substances dégradées dans les espaces conjonctifs, nous n'avons pas constaté dans les acini persistants une réabsorption par les cellules glandulaires du matériel intracavitaire dégradé.

Cette réabsorption d'une sécrétion solubilisée n'apparaît pas non plus en fin de gestation et pendant la lactation. Nous suggérons que les petites vésicules, observées dans les régions membranaires basale et latérale des cellules glandulaires (Girardie, 1967a), sont en partie des microvésicules golgiennes qui par exocytose élimineraient du matériel protéique avant sa condensation.

Les petites vésicules de pinocytose des endothéliums vasculaires existent en dehors des périodes d'activité résorptive de l'épithélium mammaire. Leur nombre ne semble pas augmenter pendant l'involution et elles ne peuvent donc, comme le pensent Hollmann et Verley (1967), être des témoins de la réabsorption des produits dégradés.

Bibliographie

Azimov, G.I., A.F. Orlov, and O.P. Belugina: Milk secretion and re-absorption from udder. Nature (Lond.) **193**, 985—986 (1962).

Bässler, R.: Elektronenmikroskopische Beobachtungen bei experimenteller Milchstauung. Frankfurt. Z. Path. **71**, 398—422 (1961).

Bargmann, W., K. Fleischhauer u. A. Knoop: Über die Morphologie der Milchsekretion. II. Zugleich eine Kritik am Schema der Sekretionsmorphologie. Z. Zellforsch. **53**, 545—568 (1961).

—, u. A. Knoop: Über die Morphologie der Milchsekretion. I. Licht- und elektronenmikroskopische Studien an der Milchdrüse der Ratte. Z. Zellforsch. **49**, 344—388 (1959).

Cowie, A.T.: The hormonal control of milk secretion. In: Milk, The mammary gland and its secretion (S.K. Kon, and A.T. Cowie, Eds.), vol. 1, p. 163—198. New York: Academic Press Inc. 1961.

Cross, B.A.: Neural control of lactation. In: Milk, The mammary gland and its secretion (S.K. Kon, and A.T. Cowie, Eds.), vol. 1, p. 229—277. New York: Academic Press Inc. 1961.

Denamur, R.: Les acides nucléiques de la glande mammaire pendant la gestation et la lactation de la lapine. C.R. Acad. Sci. (Paris) **256**, 4748—4750 (1963).

— Les acides nucléiques libres et les nucléotides libres de la glande mammaire pendant la lactogénèse et la galactopoièse. Proc. 2nd Int. Congr. Endocr. London (1964), Int. Congr. Excerpta Medica Foundation **1**, 434—462 (1965).

Deome, K.B., L.J. Faulkin, H.A. Bern, and P.B. Blair: Development of mammary tumors from hyperplastic alveolar nodules transplanted into gland-free mammary fat pads of female C3H mice. Cancer Res. **19**, 515—520 (1959).

Girardie, J.: Localisation optique et ultrastructurale de l'activité phosphatasique alcaline dans l'épithélium mammaire. C.R. Acad. Sci. (Paris) **264**, 2064—2067 (1967a).

— Fonction catabolique de l'épithélium mammaire. Etude histochimique et ultrastructurale. Z. Zellforsch. **80**, 385—412 (1967b).

— Immobilité de fer mammaire chez la souris anémiée. C.R. Acad. Sci. (Paris) **206**, 833—835 (1968).

— C.M. Gros, Y. Le Gal et A. Porte: Sur la formation des corpuscules de Donné dans la mamelle de souris. Etude au microscope électronique. C. R. Soc. Biol. (Paris) **158**, 1940—1942 (1964).

—, et A. Porte: Sur la variation de l'activité leucine aminopeptidasique dans la mamelle de souris. Sa relation avec certains aspects ultrastructuraux. C. R. Soc. Biol. (Paris) **159**, (748—750 (1965).

Grynfelt, J.: Etude histologique des phénomènes sécrétoires de la glande mammaire. Thèse BOSC Frères M.L. Riou Edit. Lyon, 291 p. (1936).
Hollmann, K.H.: L'ultrastructure de la glande mammaire de souris en lactation. J. Ultrastruct. Res. **2**, 423—443 (1959).
— Sur des aspects particuliers des protéines élaborées dans la glande mammaire. Etude au microscope électronique chez la lapine en lactation. Z. Zellforsch. **69**, 395—402 (1966).
— Le complexe de jonction dans la glande mammaire et sa signification fonctionnelle. J. Micr. **6**, 61 A (1967).
—, et J.M. Verley: La régression de la glande mammaire à l'arrêt de la lactation. II. Etude au microscope électronique. Z. Zellforsch. **82**, 222—238 (1967).
Lacroix, E.: De l'existence de "cellules en panier" dans l'acinus et les conduits excréteurs de la glande mammaire. C. R. Acad. Sci. (Paris) **119**, 748 (1894).
Lascelles, A.K.: The absorption of serum albumin and casein from the mammary gland of the merino ewe. Quart. J. exp. Physiol. **47**, 48—56 (1962).
Lyster, R.L.J., and J.V. Wheelock: Occurence of milk proteins in the urine of cows during an extended milking interval. J. Dairy Res. G. B. **34**, 27—30 (1967).
Mayer, G., et M. Klein: Physiologie de la lactation. II. Les facteurs de l'activité fonctionnelle du parenchyme mammaire. Ann. Nutr. (Paris) **3**, 667—748 (1949).
Nandi, S.: Endocrine control of mammary-gland development and function in the C3H/He Crgl Mouse. J. Nat. Cancer Inst. **21**, 1039—1063 (1958).
Richardson, F.L.: The acinar pattern in the mammary glands of virgin mice at different ages. J. Nat. Cancer Inst. **38**, 305—315 (1967).
—, and K.P. Hummel: Mammary tumors and mammary gland development in virgin mice of strains C3H, RIII and their Fl hybrids. J. Nat. Cancer Inst. **23**, 91—107 (1959).
Sandborn, E., P.F. Koen, J.D. Mac Nab, and G. Moore: Cytoplasmic microtubules in mammalian cells. J. Ultrastruct. Res. **11**, 123—138 (1964).
Sekhri, K.K., D.R. Pitelka, and K.B. Deome: Studies of mouse mammary glands. I. Cytomorphology of the normal mammary gland. J. Nat. Cancer Inst. **39**, 459—490 (1967).
Stockinger, L., u. J. Zarzicki: Electronenmikroskopische Untersuchungen der Milchdrüse des laktierenden Meerschweinchens mit Berücksichtigung des Saugaktes. Z. Zellforsch. **57**, 106—123 (1962).
Verley, J.M., et K.H. Hollmann: Synthèse et réabsorption des protéines dans la glande mammaire en stase, étude autoradiographique au microscope électronique. Z. Zellforsch. **75**, 605—610 (1966).
— — La régression de la glande mammaire à l'arrêt de la lactation. I. Etude au microscope optique. Z. Zellforsch. **82**, 212—221 (1967).
Wellings, S.R., R.A. Cooper, and E.M. Rivera: Electron microscopy of induced secretion in organ cultures of mammary tissue of the C3H/Crgl mouse. J. Nat. Cancer Inst. **36**, 657—672 (1966).
—, and K.B. Deome: Milk protein droplet formation in the Golgi apparatus of the C3H/Crgl mouse mammary epithelial cells. J. biophys. biochem. Cytol. **9**, 479—485 (1961).
— — Electron microscopy of milk secretion in the mammary gland of C3H/Crgl mouse. III. Cytomorphology of the involutive gland. J. Nat. Cancer Inst. **30**, 241—267 (1963).
— —, and D.R. Pitelka: Electron microscopy of milk secretion in the mammary gland of C3H/Crgl mouse. I. Cytomorphology of the prelactating and lactating gland. J. Nat. Cancer Inst. **25**, 393—421 (1960).
—, and J.R. Philp: The function of the Golgi apparatus in lactating cells of the Balb/cCrgl mouse. An electron microscopic and autoradiographic study. Z. Zellforsch. **61**, 871—882 (1964).
Wheelock, J.V., and J.A.F. Rook: Lactose in the blood and urine of cows. J. Dairy Res. **33**, 37—42 (1966).

Josiane Girardie
Institut d'Electro-radiologie Prof. C. M. Gros
Faculté de Médecine
Rue Humann
67 Strasbourg — France

Universitätsdruckerei H. Stürtz AG Würzburg